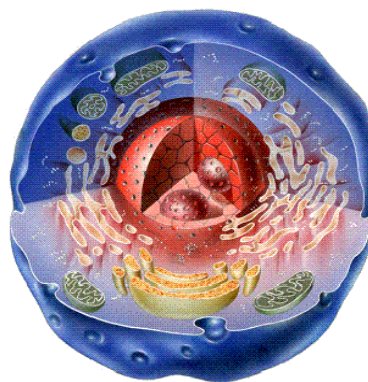


CELLULA E MEMBRANA CELLULARE

LA CELLULA

**Le membrane cellulari
separano la regione
intracellulare da quella
extracellulare**

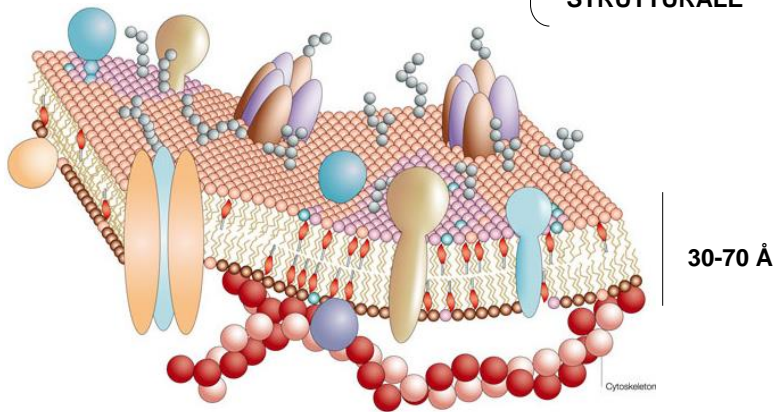


15 μm

La membrana cellulare

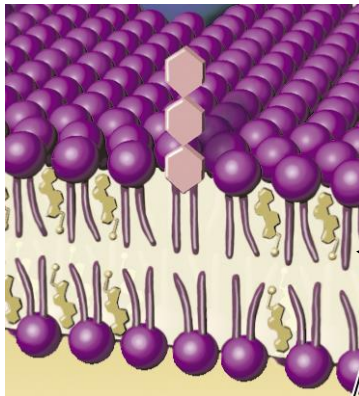
Funzioni

- 1) ISOLAMENTO FISICO
- 2) REGOLAZIONE DEGLI SCAMBI CON L'AMBIENTE
- 3) COMUNICAZIONI TRA CELLULA E AMBIENTE
- 4) SUPPORTO STRUTTURALE



COMPOSIZIONE: I lipidi di membrana

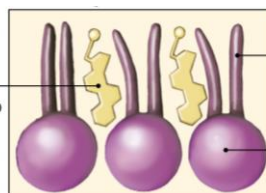
DOPPIO STRATO LIPIDICO



ESTREMITA' IDROFILA

ESTREMITA' IDROFOBA

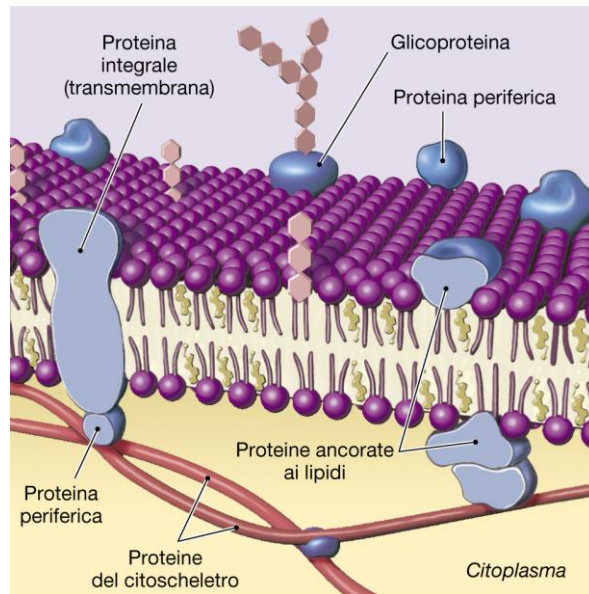
Molecole di colesterolo s'inseriscono nello strato lipidico.



Le code lipidiche formano lo strato interno della membrana.

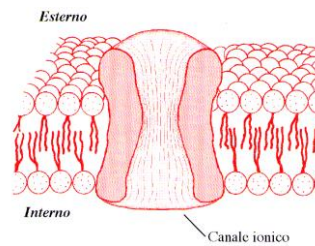
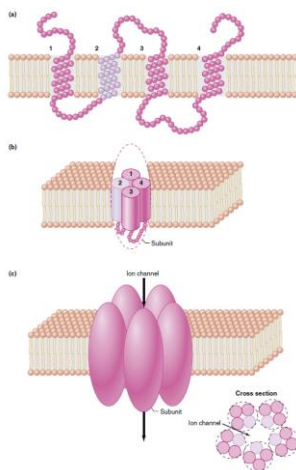
Le teste fosfolipidiche si affacciano nei compartimenti acquosi endocellulari ed extracellulari.

COMPOSIZIONE: le proteine di membrana



CANALI IONICI

Struttura



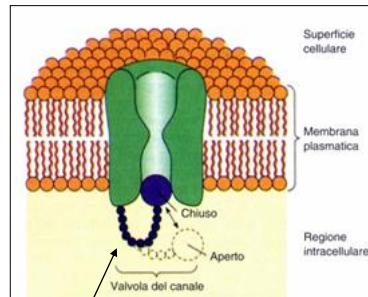
Mettono in comunicazione interno ed esterno

CANALI IONICI

Controllo

Alcuni canali ionici **non sono semplici pori** sempre aperti

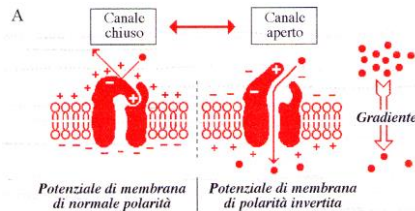
Passaggio da stato **APERTO** a **CHIUSO** – controllo fine del flusso ionico e quindi della corrente



**CANCELLO MOBILE 'GATE' DI
APERTURA E CHIUSURA**

CANALI IONICI

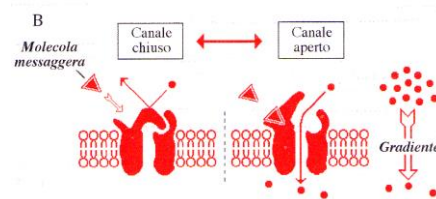
Tipi



Voltaggio - dipendenti
(Canali del Ca^{2+})



Voltaggio-dipendenti a doppio cancello
3 STATI
(canale del sodio)



Chemio-dipendenti/operati da recettori
(recettore acetil-colina)

TABELLA 4.1 Concentrazioni millimolari di vari soluti presenti nel liquido intracellulare (ICF)* ed in quello extracellulare (ECF)

Soluto	ICF (mM)	ECF (mM)
K ⁺	140,0	4,0
Na ⁺	15,0	145,0
Mg ²⁺	0,8	1,5
Ca ²⁺	<0,001 [†]	1,8
Cl ⁻	4,0	115,0
HCO ₃ ⁻	10,0	25,0
P _i	40,0	2,0
Amminoacidi	8,0	2,0
Glucosio	1,0	5,6
ATP	4,0	0,0
Proteine	4,0	0,2

*La composizione del liquido intracellulare varia nei differenti tipi di cellule.

[†]Si riferisce agli ioni calcio liberi nel citoplasma. Si tenga infatti presente che una quantità significativa di Ca²⁺ intracellulare è sequestrata in organuli delimitati da membrana e/o legata a proteine.

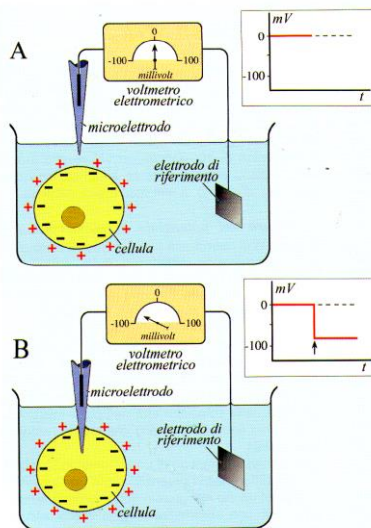


Stanfield
Fisiologia umana
Edises

Forze elettriche

Il liquido extracellulare e quello intracellulare NON sono elettricamente neutri.

All'interno c'è un eccesso di cariche negative (Pr-),
all'esterno c'è un eccesso di cariche +



Il **potenziale di membrana** (V_m) è una caratteristica di tutte le cellule. Ha un valore negativo per l'accumulo di anioni nella cellula. Ha un valore variabile per tipo cellulare, ma $>$ la differenza di cariche $>$ il potenziale di membrana

Cellula	Pot. di m. (mV)
Assone gigante (Calamardo)	- 70
Fibra muscolare (Rana)	- 90
Globulo rosso (Uomo)	- 10
Neurone (Gatto)	- 80
Uovo (Riccio di mare)	- 40

Poiché la concentrazione del potassio interno è maggiore di quella del potassio esterno il potassio tende ad uscire per un gradiente di concentrazione.

Si crea uno sbilanciamento di carica e quindi un campo elettrico che spinge il potassio verso l'interno.

Si raggiunge una situazione di equilibrio quando la densità di corrente di diffusione è uguale alla densità di corrente di conduzione.

Forze elettrochimiche

Le forze in gioco sono sia chimiche che elettriche

Equazione di Nernst

$$E_i = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[i]_e}{[i]_i}$$

z = valenza dello ione
F = costante di Faraday
E = potenziale di membrana

$$E_K = \frac{61 \text{ mV}}{1} \log \frac{4}{140} = -94 \text{ mV}$$

Cellula	Pot. di m. (mV)
Assone gigante (Calamaro)	- 70
Fibra muscolare (Rana)	- 90
Globulo rosso (Uomo)	- 10
Neurone (Gatto)	- 80
Uovo (Riccio di mare)	- 40

Il potenziale di membrana di un neurone (-70 mV) o di una cellula muscolare (-90 mV) NON dipende esclusivamente dal potenziale elettrochimico del K⁺

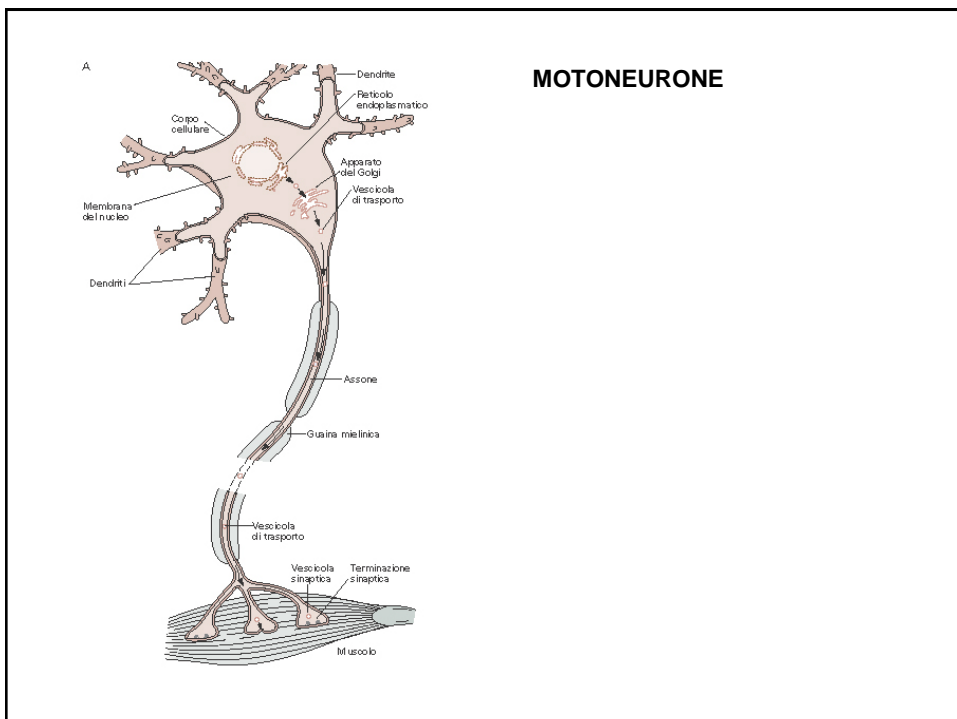
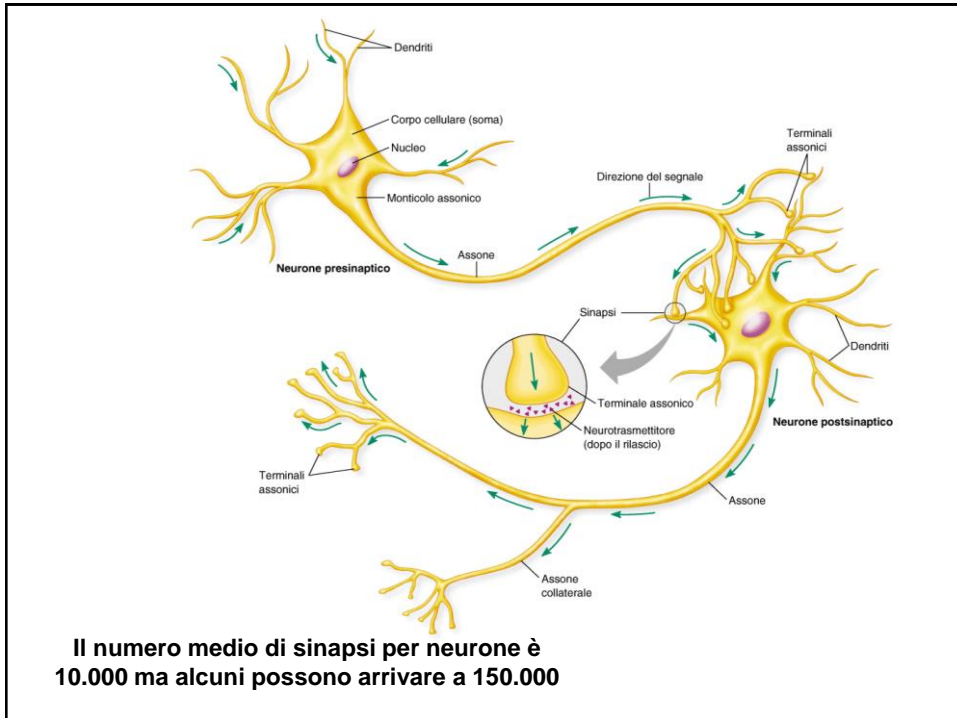
Equazione di Goldman, Hodgkin-Katz

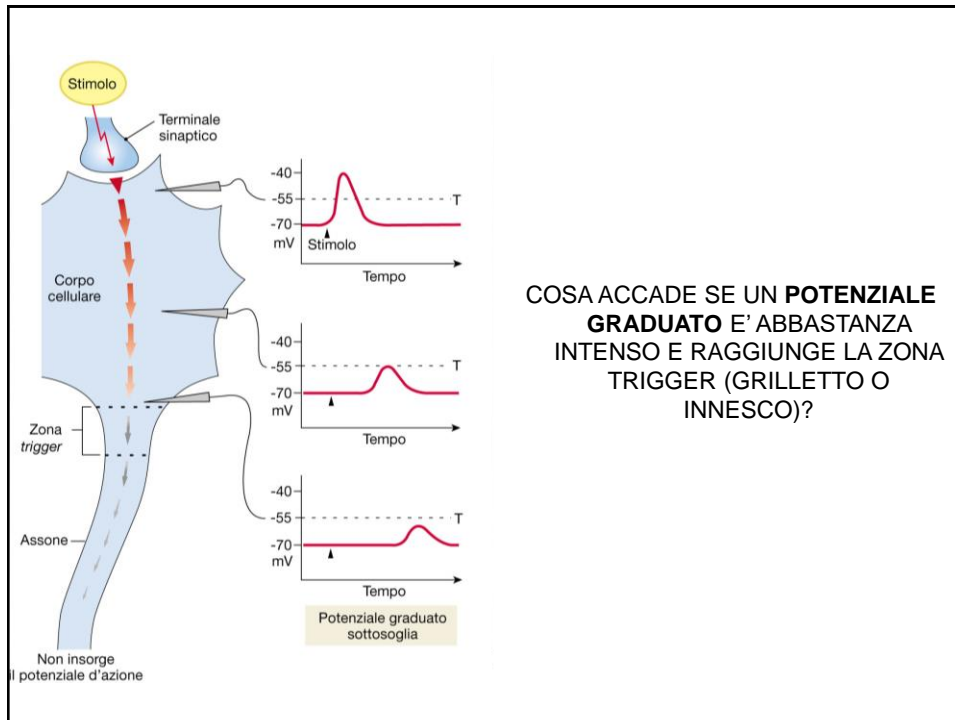
$$V_m = \frac{R T}{F} \ln \frac{[K^+]_e \cdot P_K + [Na^+]_e \cdot P_{Na} + [Cl^-]_i \cdot P_{Cl}}{[K^+]_i \cdot P_K + [Na^+]_i \cdot P_{Na} + [Cl^-]_e \cdot P_{Cl}}$$

Conoscendo permeabilità ($P_K > P_{Na}$) e concentrazioni si può ottenere il valore del potenziale

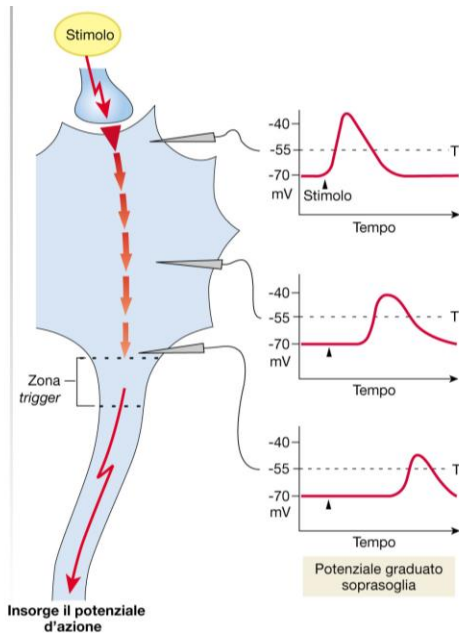
L'equazione spiega come la modesta permeabilità della membrana al Na rende il potenziale di membrana a riposo più positivo rispetto a quello del K calcolato con l'equazione di Nernst

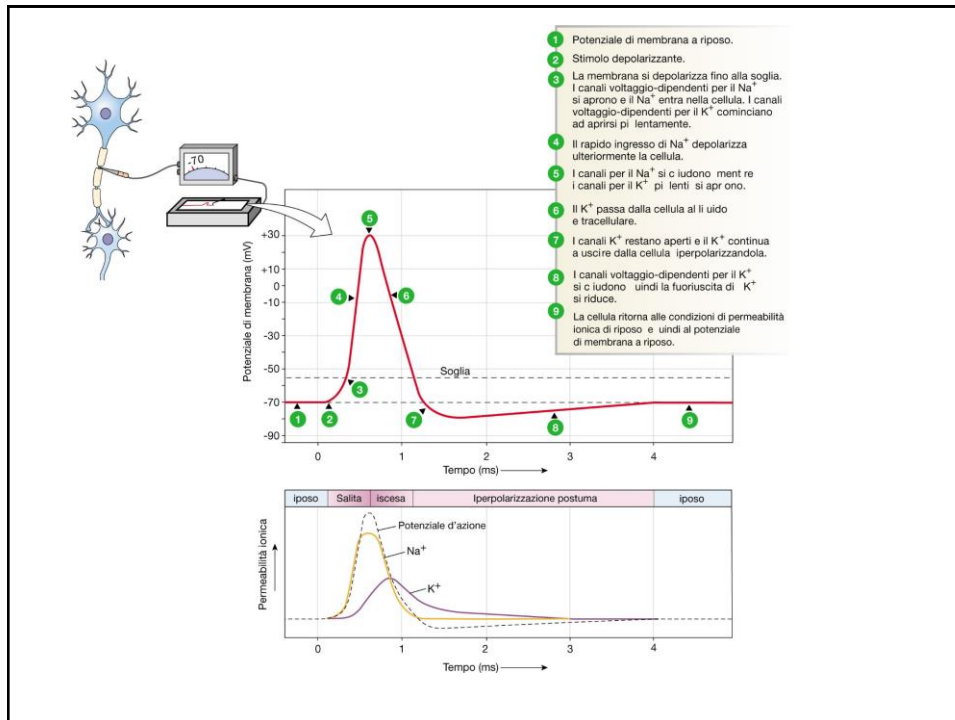
IL NEURONE





- La zona trigger presenta un'alta concentrazione di canali per il Na-voltaggio-dipendenti
- Se la membrana si depolarizza sopra il limite soglia **si innesca un potenziale d'azione**





- Il fenomeno descritto è prodotto dal flusso di pochissimi ioni cosicché le concentrazioni di Na^+ e K^+ rimangono fondamentalmente invariate.
- Ad esempio basta che 1 solo ione K^+ ogni 100000 fuoriesca dalla cellula per portare il potenziale di membrana da +30 a -70
- Ci sono, inoltre delle pompe attive $\text{Na}^+ \text{K}^+$ che portano potassio dentro la cellula e sodio fuori.

REFRATTARIETÀ

Rappresenta un periodo in tempo in cui la cellula eccitabile non è in grado di rispondere ad uno stimolo efficace che segua un primo stimolo

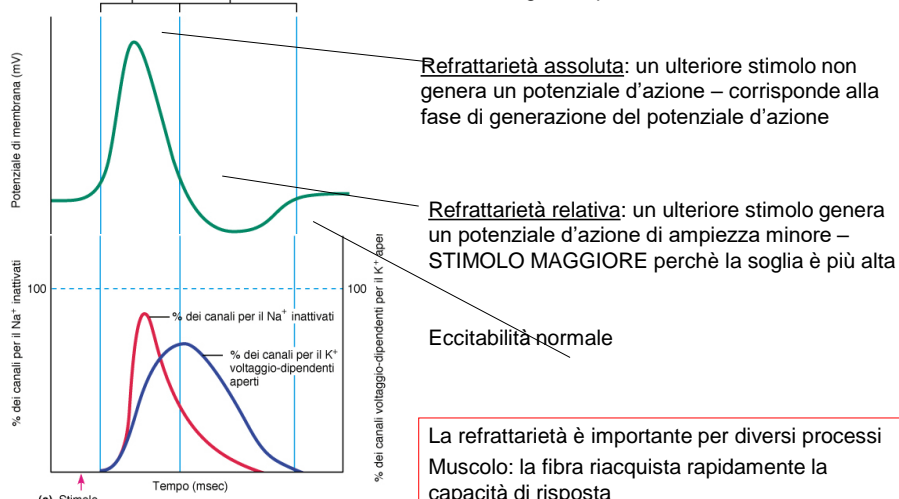


FIGURA 7.18 I periodi refrattari che seguono il potenziale d'azione. I

La refrattarietà è importante per diversi processi
 Muscolo: la fibra riacquista rapidamente la capacità di risposta
 Cuore: la fibra non riacquista la capacità di risposta

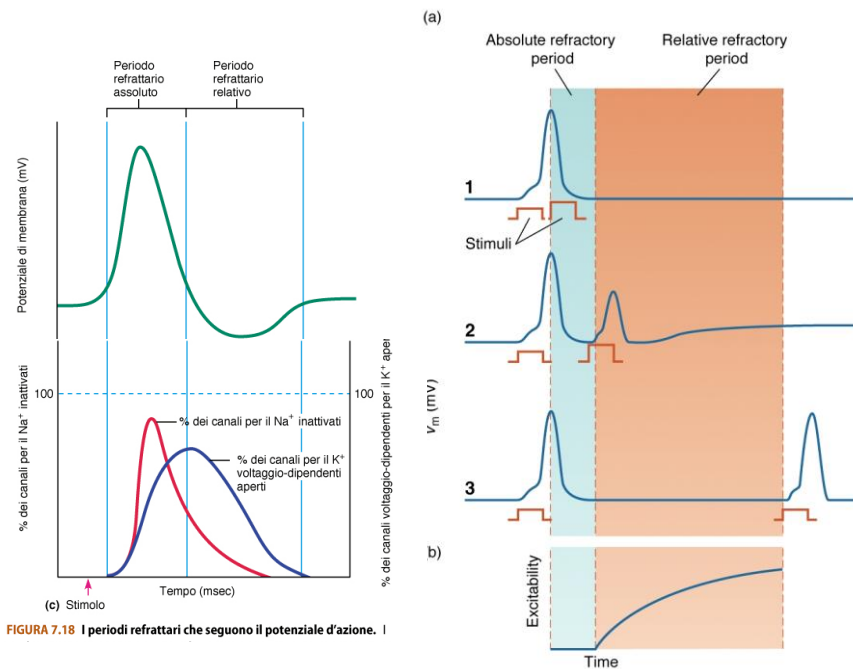


FIGURA 7.18 I periodi refrattari che seguono il potenziale d'azione. I

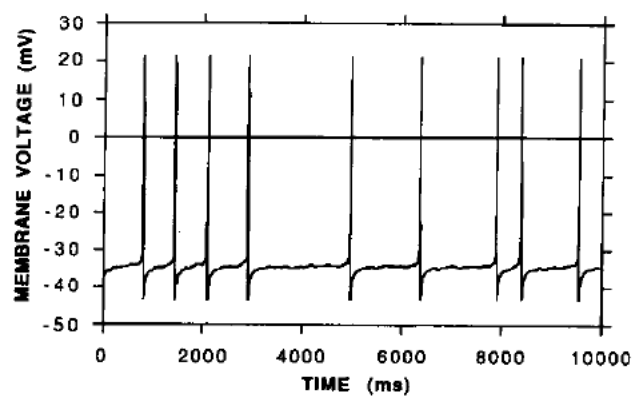
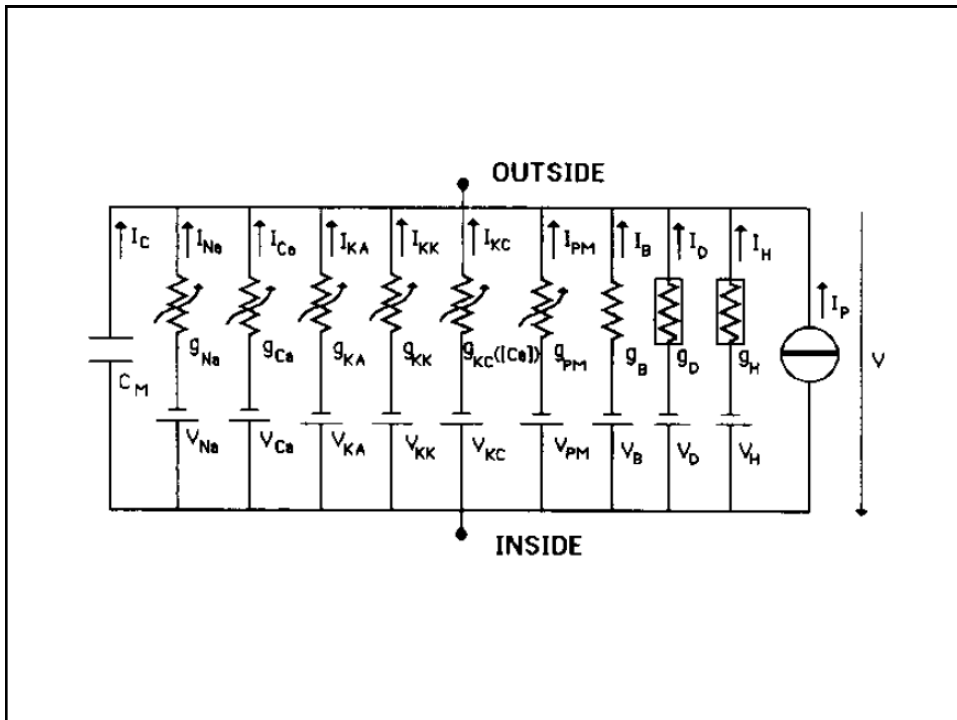
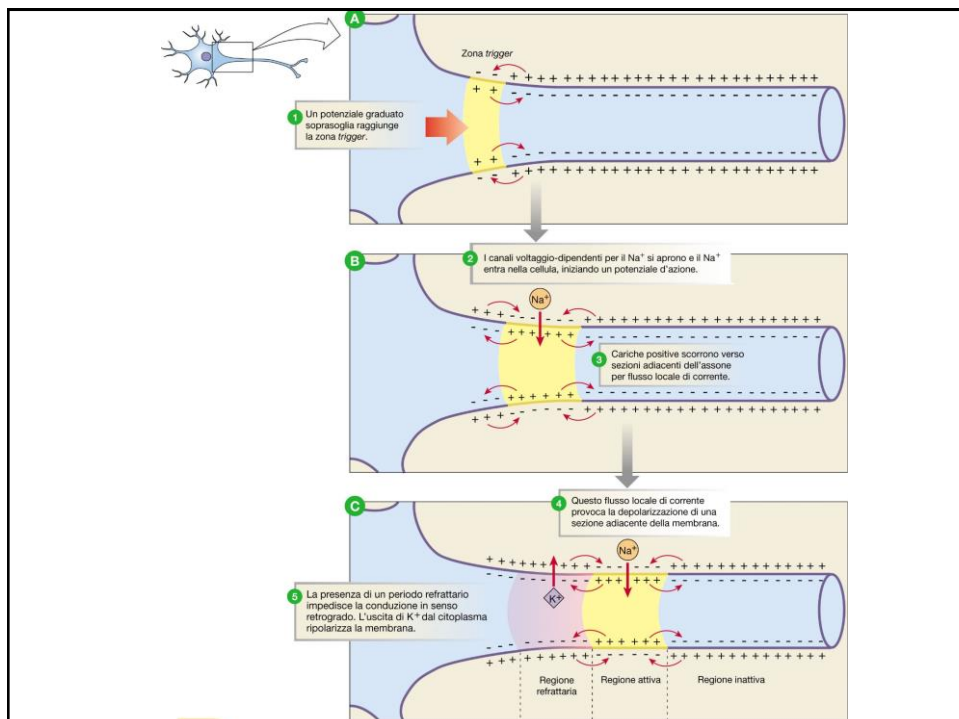
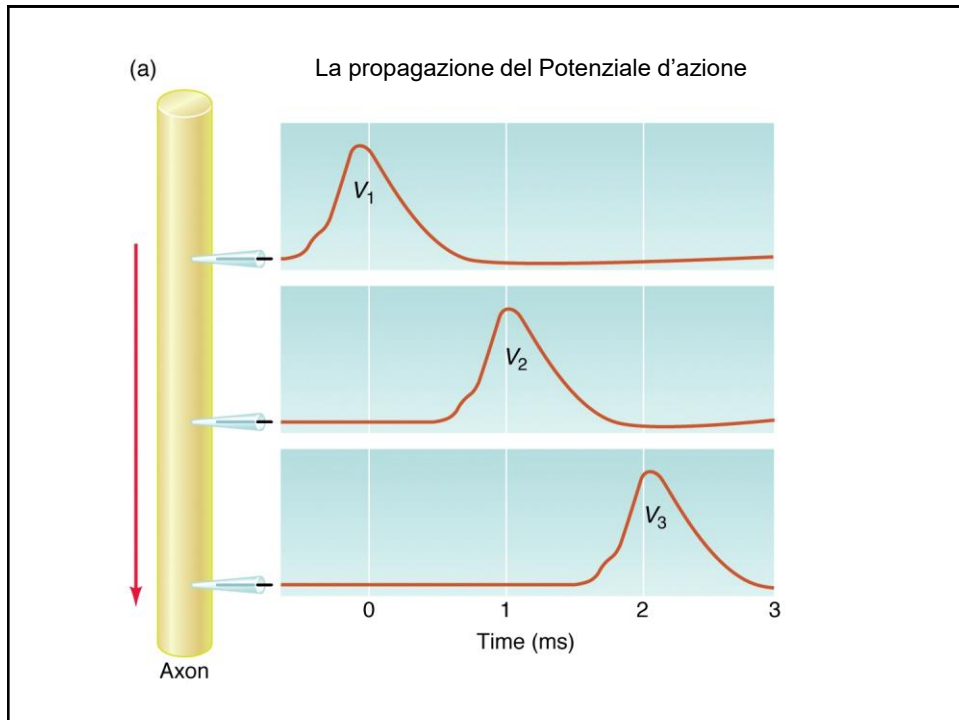


Fig. 10. Membrane voltage versus time at $T = 20^\circ\text{C}$ ($m_D = 15000$, $m_H = 8806$).

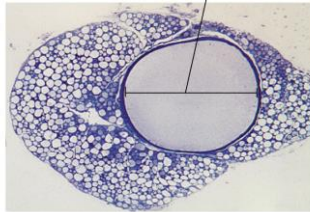


Due strategie si sono evolute per aumentare la velocità di propagazione del **Potenziale d'azione**

1. Aumento del diametro dell'assone (assone gigante del calamaro)

(a) Assoni grandi offrono minor resistenza al flusso di corrente, ma occupano molto spazio.

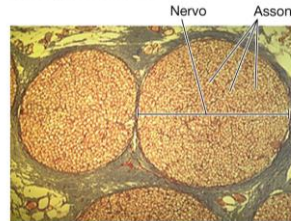
Assone gigante del calamaro



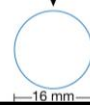
Un assone gigante di calamaro

0,8 mm di diametro

(b) Assoni mielinici di piccolo diametro conducono i potenziali d'azione con la stessa velocità degli assoni grandi amielinici.



Se i 200 assoni mielinici che costituiscono il nervo raffigurato sopra avessero ciascuno le dimensioni di un assone gigante di calamaro, il nervo avrebbe queste dimensioni:



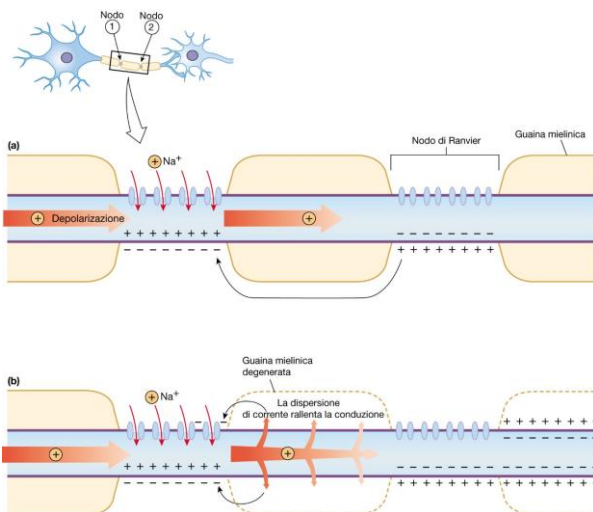
2. Mielinizzazione:

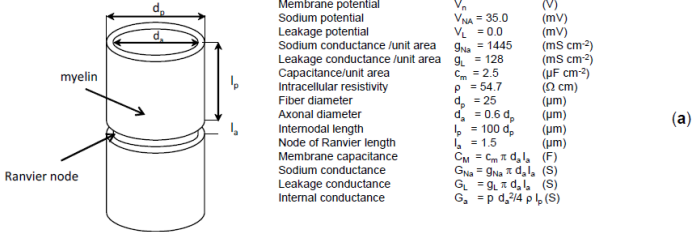
L'aumento dello spessore della membrana

La conduzione è più veloce negli assoni mielinizzati

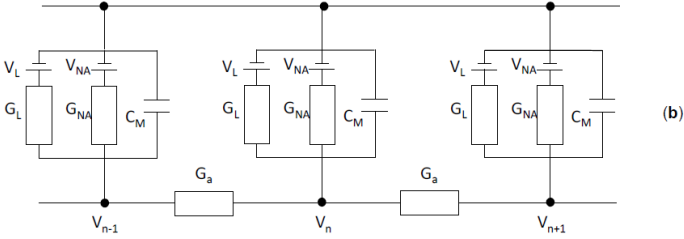
Propagazione unidirezionale = inattivazione canali del Na

Conduzione saltatoria = batteria di canali ionici solo nei nodi di Ranvier





Membrane potential	V_m	(V)
Sodium potential	V_{Na}	$= 35.0$ (mV)
Leakage potential	V_L	$= 0.0$ (mV)
Sodium conductance/unit area	g_{Na}	$= 1445$ (mS cm ⁻²)
Leakage conductance/unit area	g_L	$= 128$ (mS cm ⁻²)
Capacitance/unit area	c_m	$= 2.5$ (μF cm ⁻²)
Intracellular resistivity	ρ	$= 54.7$ (Ω cm)
Fiber diameter	d_o	$= 25$ (μm)
Axonal diameter	d_i	$= 0.5 d_o$ (μm)
Internodal length	l_p	$= 100 d_o$ (μm)
Node of Ranvier length	l_a	$= 1.5$ (μm)
Membrane capacitance	C_M	$= c_m \pi d_o l_a$ (F)
Sodium conductance	G_{Na}	$= g_{Na} \pi d_o l_a$ (S)
Leakage conductance	G_L	$= g_L \pi d_o l_a$ (S)
Internal conductance	G_a	$= \rho d_o^2/4 \pi l_p$ (S)



IL MUSCOLO

Il tessuto muscolare rappresenta il massimo della specializzazione funzionale del citoscheletro

Tre tipi di tessuto muscolare

- Muscolo scheletrico
 - Muscolo cardiaco
 - Muscolo liscio
- | | | | |
|---|---------|---|-------------|
| } | striati | } | volontari |
| } | | } | involontari |

Differiscono per l'organizzazione e la struttura degli elementi cellulari che le compongono

Accoppiamento eccitazione-contrazione

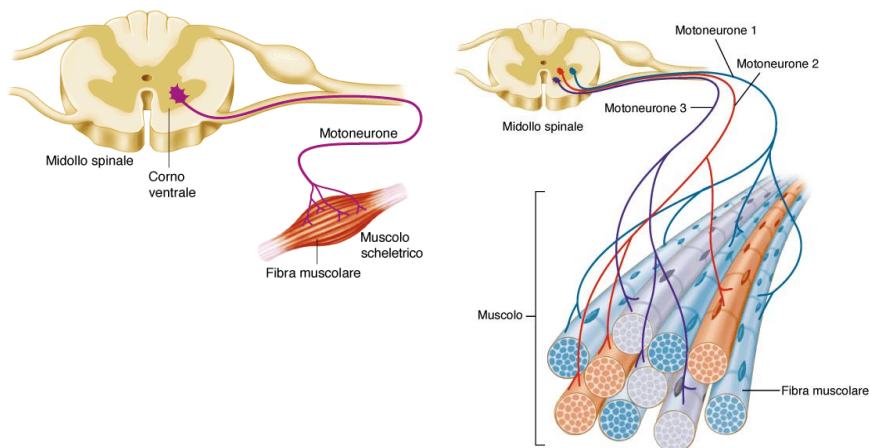
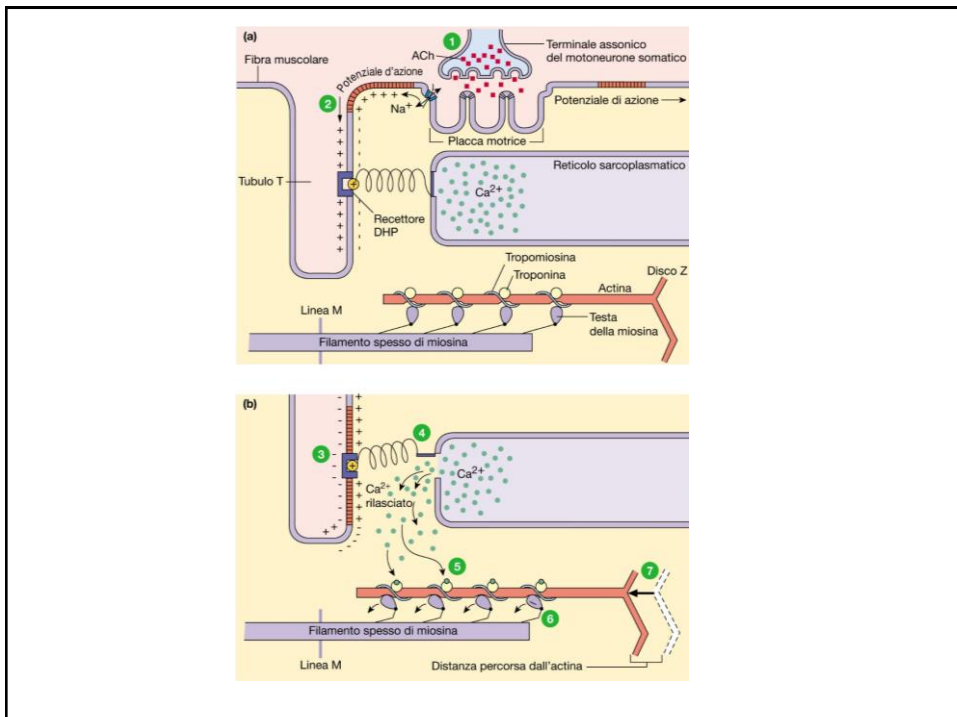
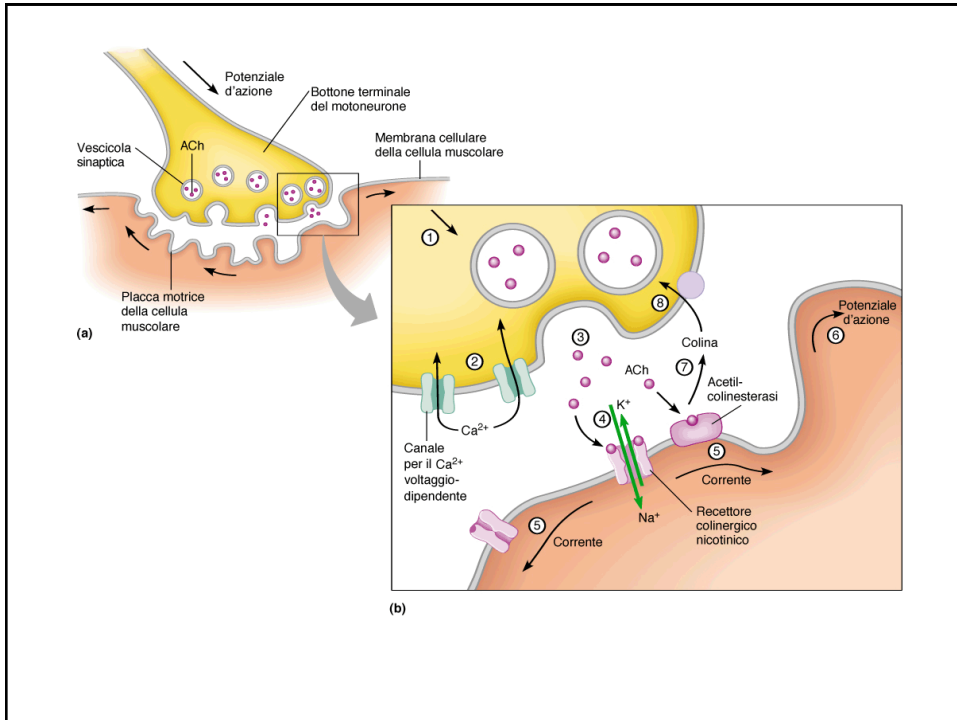
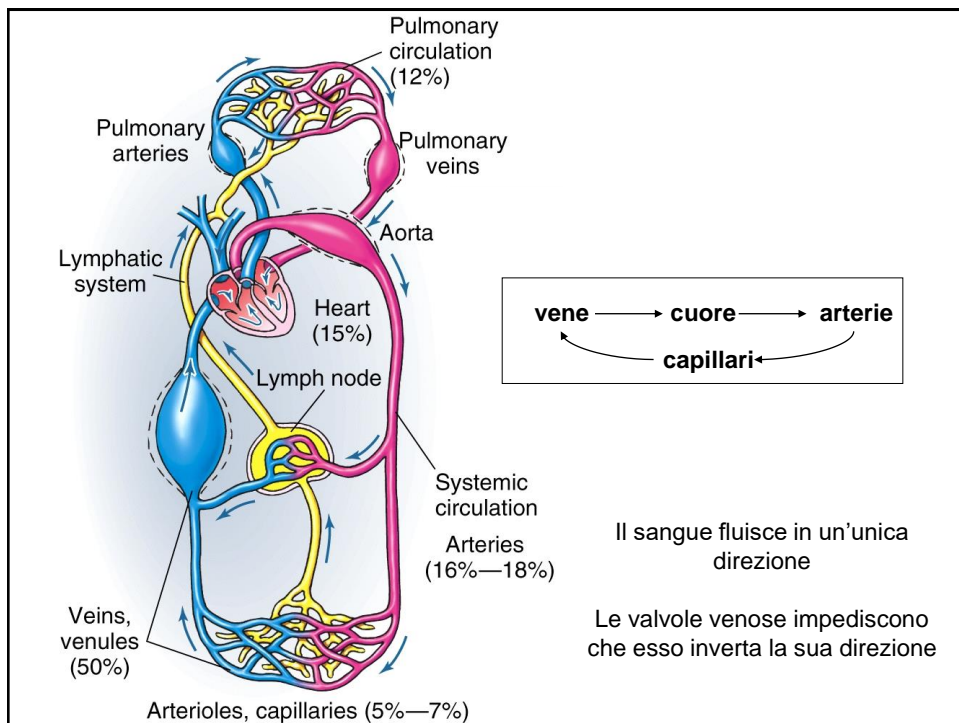
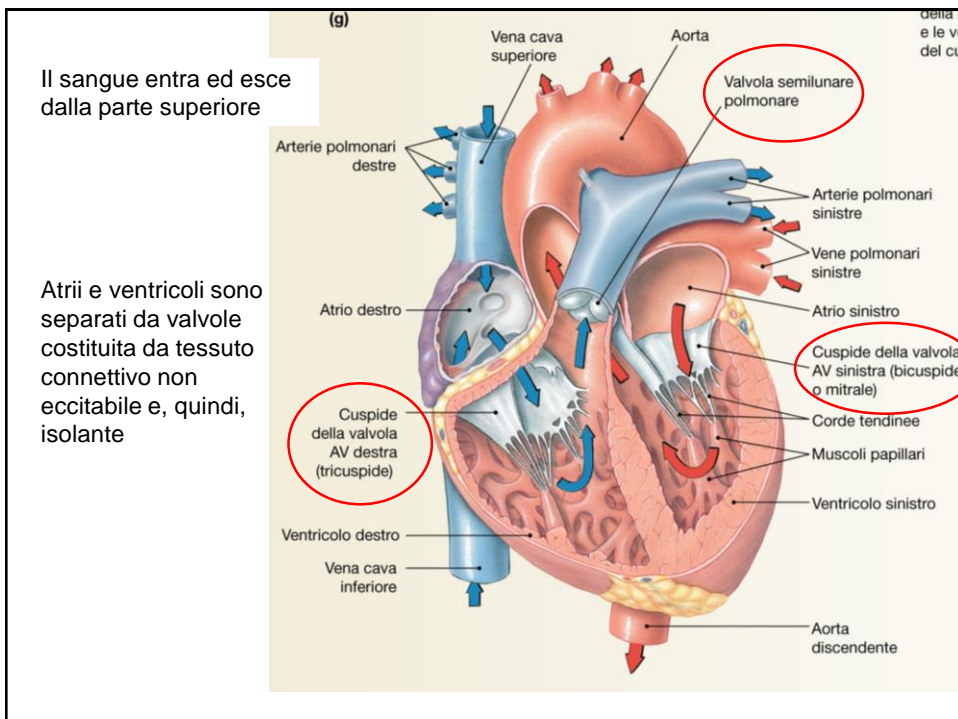
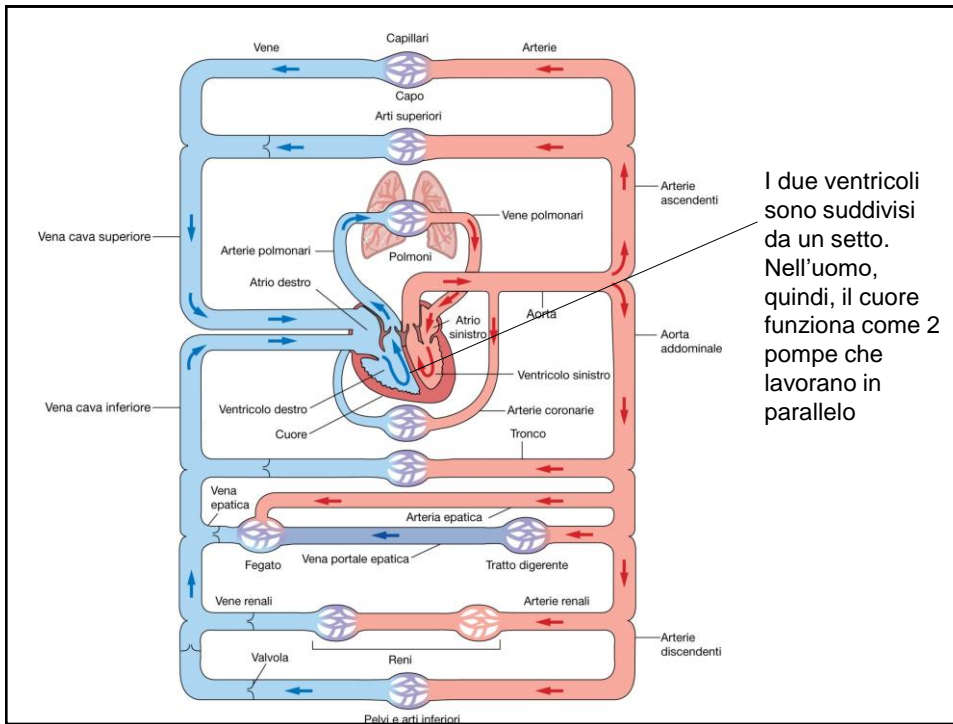


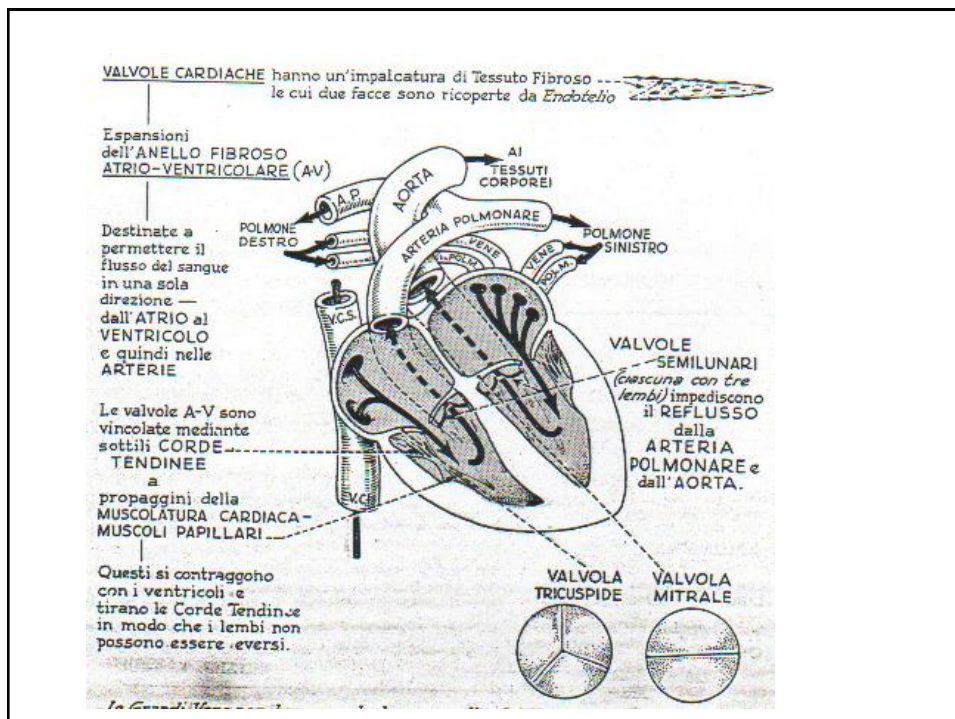
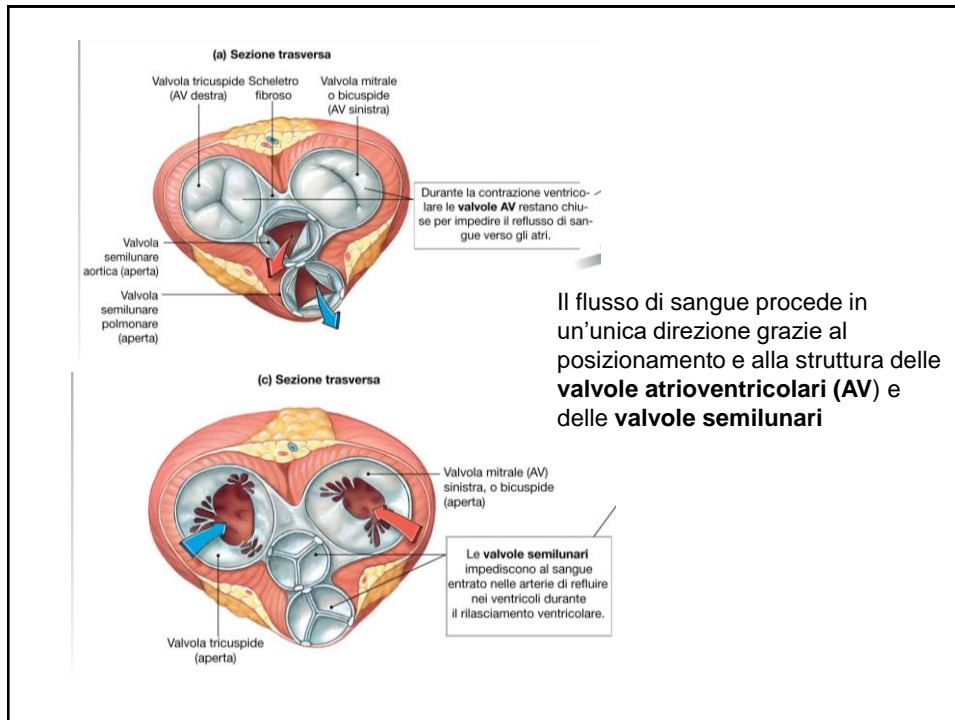
FIGURA 11.14 L'unità motoria. Un'unità motoria consta di un moto-

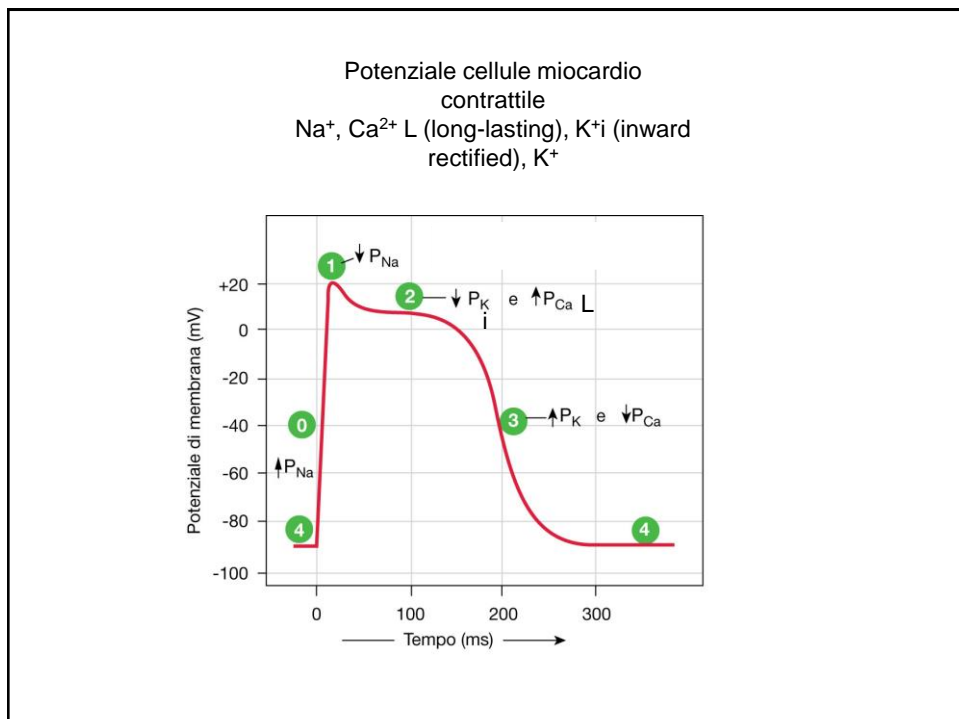
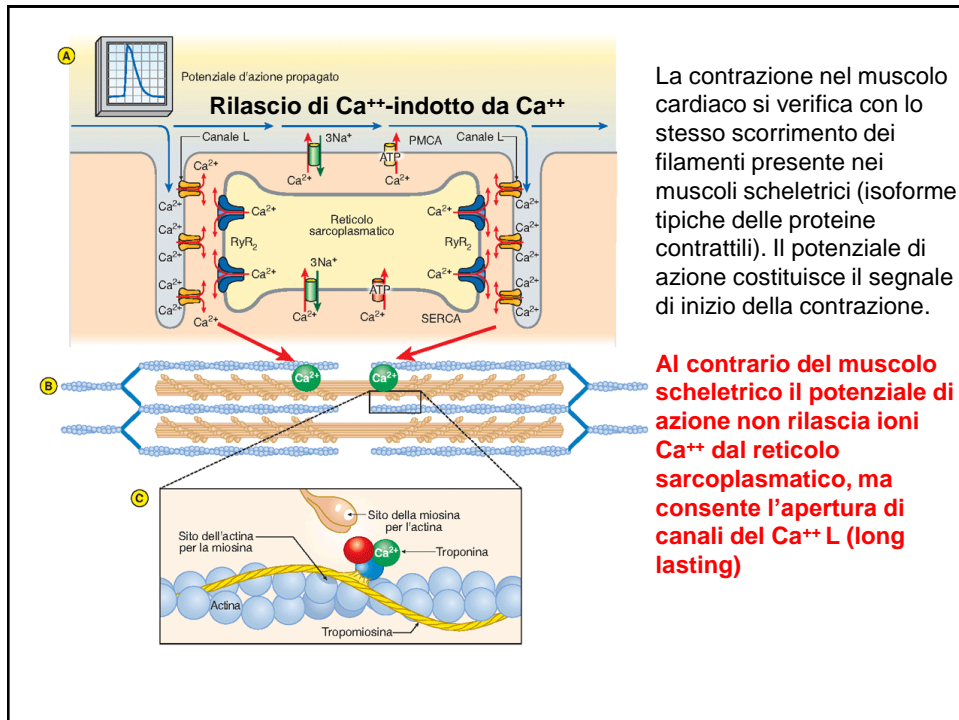


IL CUORE



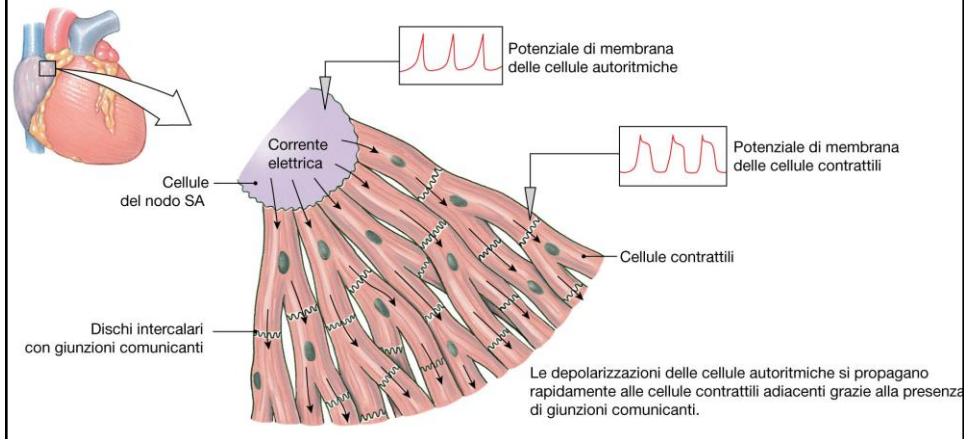






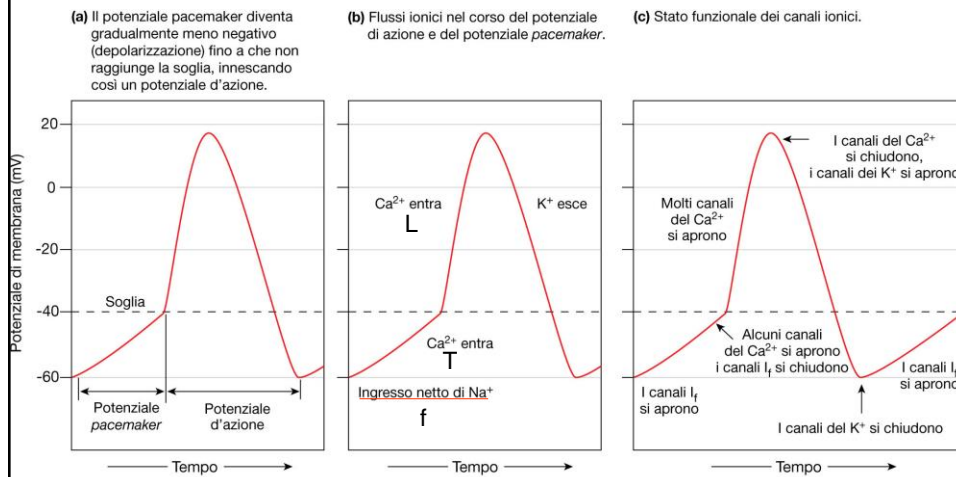
1% delle cellule miocardiche è specializzato nel generare spontaneamente potenziali d'azione

Cellule autoritmiche, pacemakers o segnapassi controllano la frequenza cardiaca e non contribuiscono alla forza contrattile del cuore

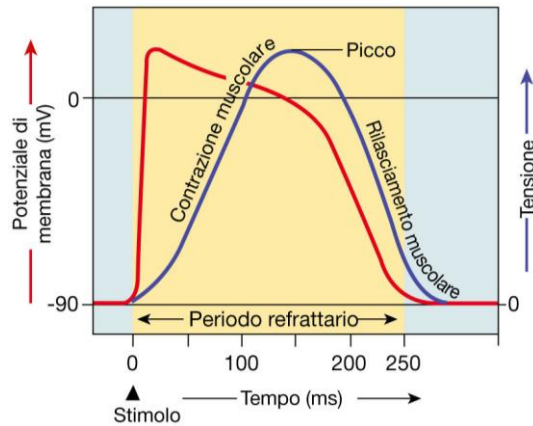


Potenziale cellule pacemaker

Presenza canali voltaggio-dipendenti di tipo particolare
 Na^+ (I_{Na^+f}), Ca^{2+} T (transient), Ca^{2+} L (long-lasting)



(c) Fibra muscolare cardiaca: Il periodo refrattario dura quasi quanto la contrazione muscolare.



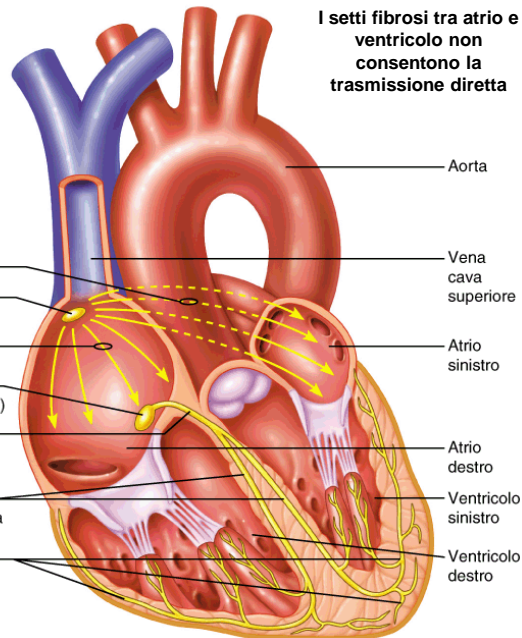
Insorgenza del potenziale autoritmico principale pacemaker (0.05 m/sec)

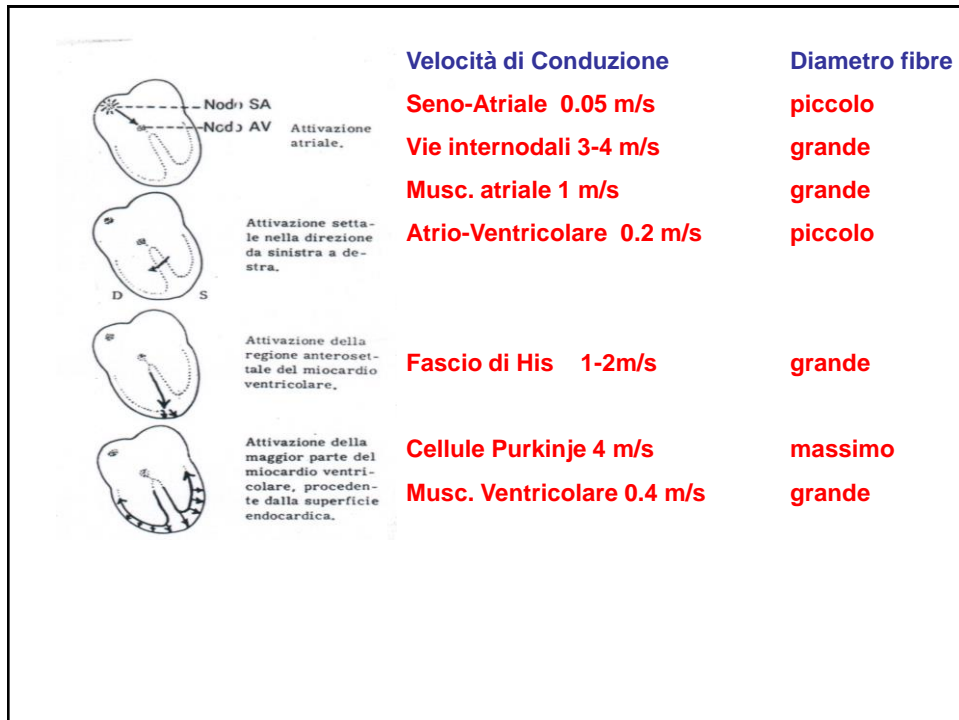
Cellule autoritmiche rallentano la trasmissione dei potenziali di azione permettendo che si completi la conduzione e la contrazione degli atri 0.2 m/sec

- Via interatriale
- ① Nodo senoatriale (SA) (pacemaker)
- Via internodale
- ② Nodo atrioventricolare (AV)
- ③ Fascio atrioventricolare (fascio di His)
- ④ Rami del fascio di destra e di sinistra
- ⑤ Fibre del Purkinje

Trasmissione molto veloce 4m/sec alle cellule contrattili del ventricolo

I setti fibrosi tra atrio e ventricolo non consentono la trasmissione diretta





VARIAZIONE DEL POTENZIALE DI MEMBRANA

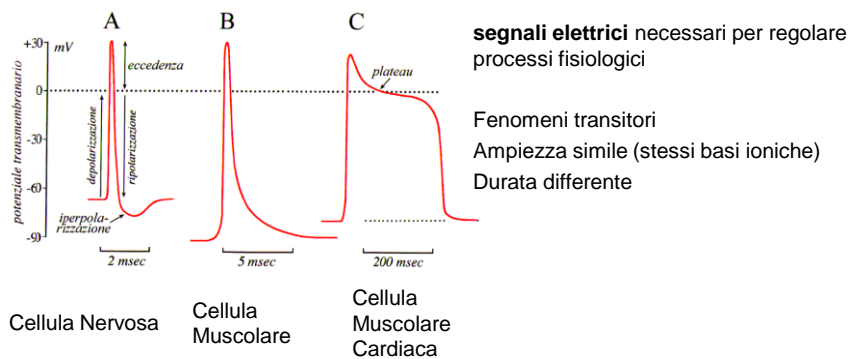
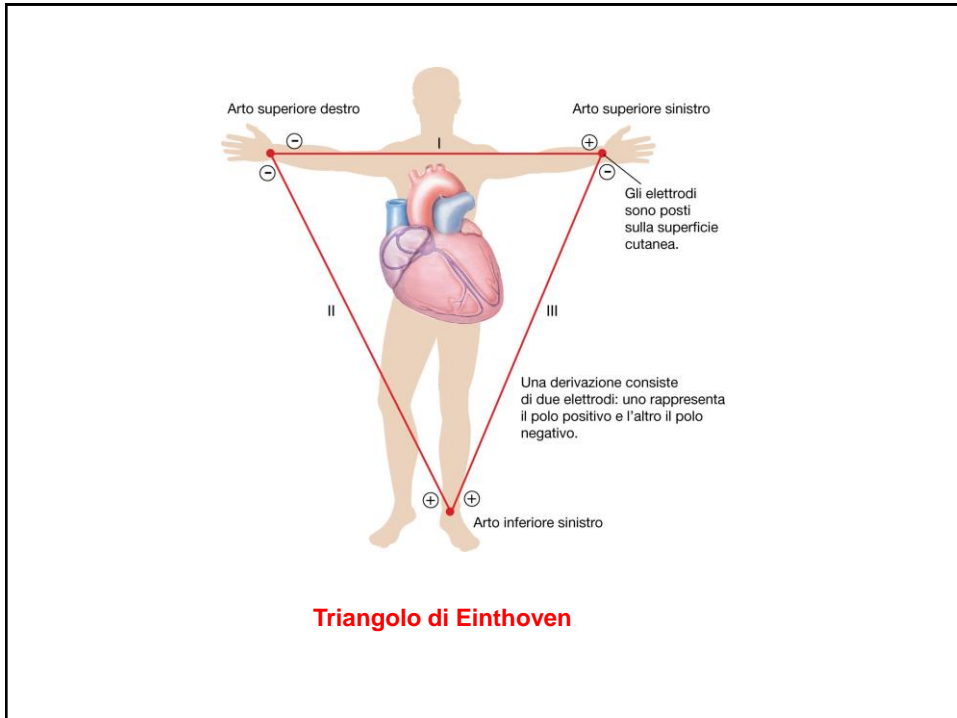
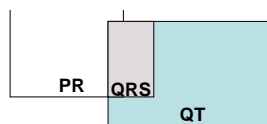
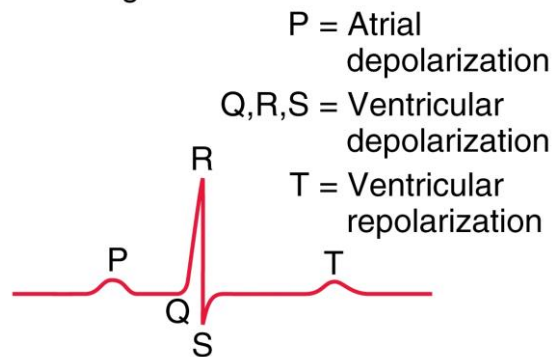


TABELLA 14-3 Confronto tra i potenziali d'azione del muscolo cardiaco e del muscolo scheletrico			
	MUSCOLO SCHELETRICO	MIOCARDIO CONTRATTILE	MIOCARDIO AUTORITMICO
Potenziale di membrana	Stabile a -70 mV	Stabile a -90 mV	Potenziale pacemaker instabile; di solito inizia a -60 mV
Eventi che portano al potenziale soglia	Ingresso netto di Na^+ attraverso canali cationici	Onda di depolarizzazione che invade la cellula attraverso le giunzioni comunicanti	Ingresso netto di Na^+ attraverso canali I_f ; potenziato dall'ingresso di Ca^{2+}
Fase di depolarizzazione rapida	Ingresso di Na^+	Ingresso di Na^+	Ingresso di Ca^{2+}
Fase di ripolarizzazione	Rapida; provocata dall'uscita di K^+	Plateau duraturo determinato dall'ingresso di Ca^{2+} ; fase rapida determinata dall'uscita di K^+	Rapida; provocata dall'uscita di K^+
Iperpolarizzazione	Dovuta all'eccessiva uscita di K^+ per l'elevata permeabilità di membrana al K^+ ; quando i canali del K^+ si chiudono, la diffusione di K^+ e di Na^+ ripristina il potenziale di membrana dello stato di riposo	Assente; il potenziale di riposo è -90 mV, corrispondente al potenziale di equilibrio per il K^+	Assente; quando la ripolarizzazione raggiunge i -60 mV, i canali I_f si aprono di nuovo e il potenziale pacemaker inizia
Durata del potenziale d'azione	Breve: 1-2 ms	Elevata: 200 ms o più	Variabile; generalmente 150 ms o più
Periodo refrattario	In genere breve	Lunga durata poiché la rimozione dell'inattivazione del canale del Na^+ viene ritardata dal plateau del potenziale d'azione	Assente

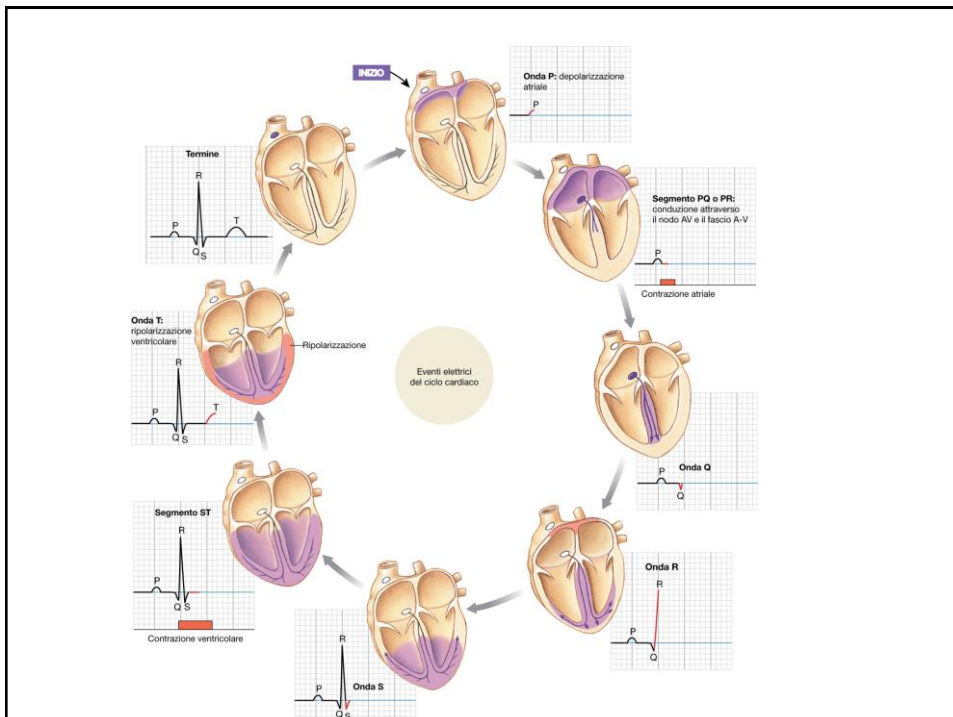
ECG

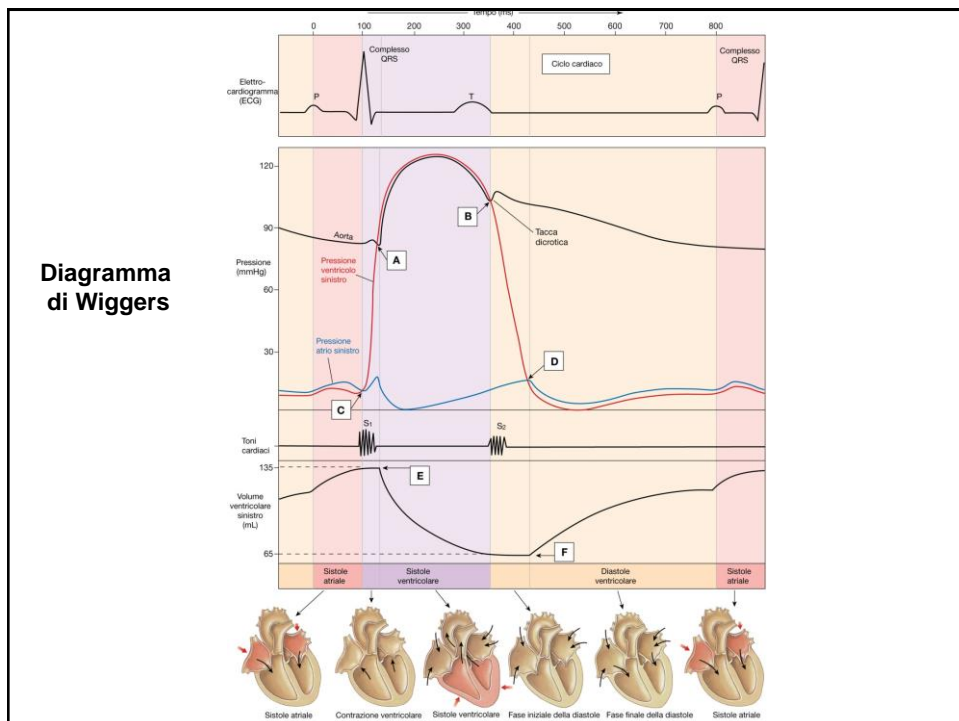
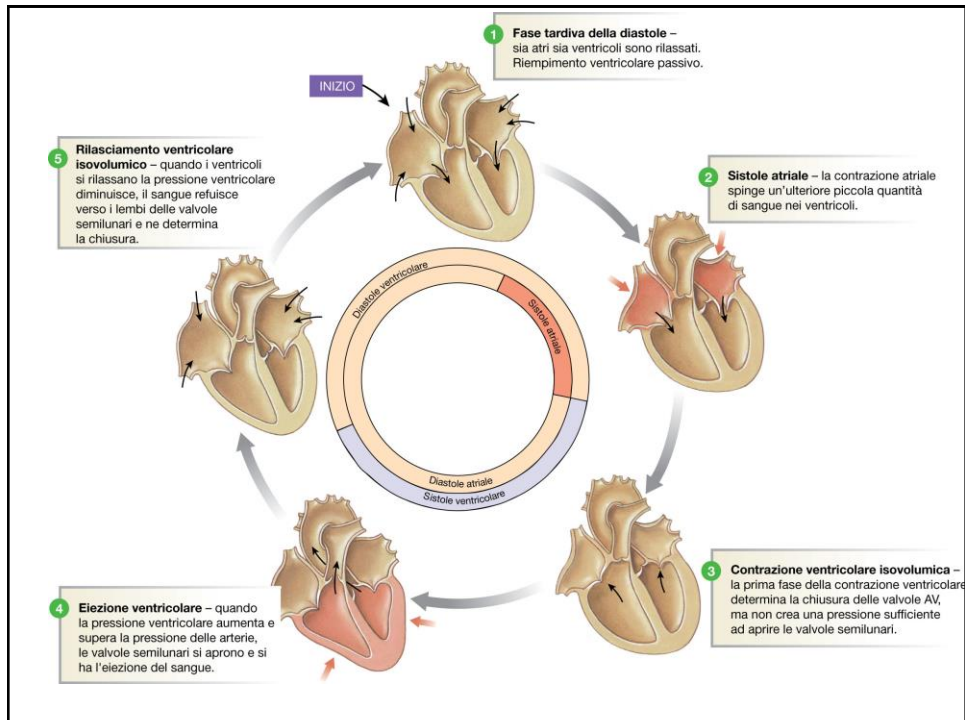


(a) Electrocardiogram

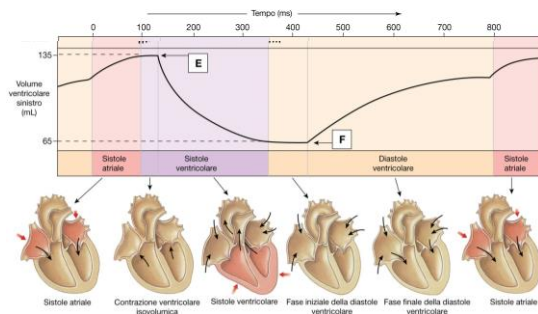


- Quando la carica positiva che si sposta attraverso il cuore si dirige verso l'elettrodo positivo il segnale dell'ECG si sposta verso l'alto mentre se il movimento netto delle cariche si dirige verso l'elettrodo negativo il tracciato si sposta verso il basso.
- L'ECG è diverso da un singolo potenziale d'azione che si verifica in una singola cellula con variazioni di circa 100 mV.
- L'ECG invece nasce dal movimento di carica prodotto dalle cellule del cuore e la differenza di potenziale che si misura sul corpo è dell'ordine di 1 mV.





Il cuore non si svuota completamente ad ogni contrazione



volume telediastolico 135 ml
quantità di sangue presente nel ventricolo

volume telesistolico 65 ml
quantità di sangue che rimane nel ventricolo

Gettata cardiaca

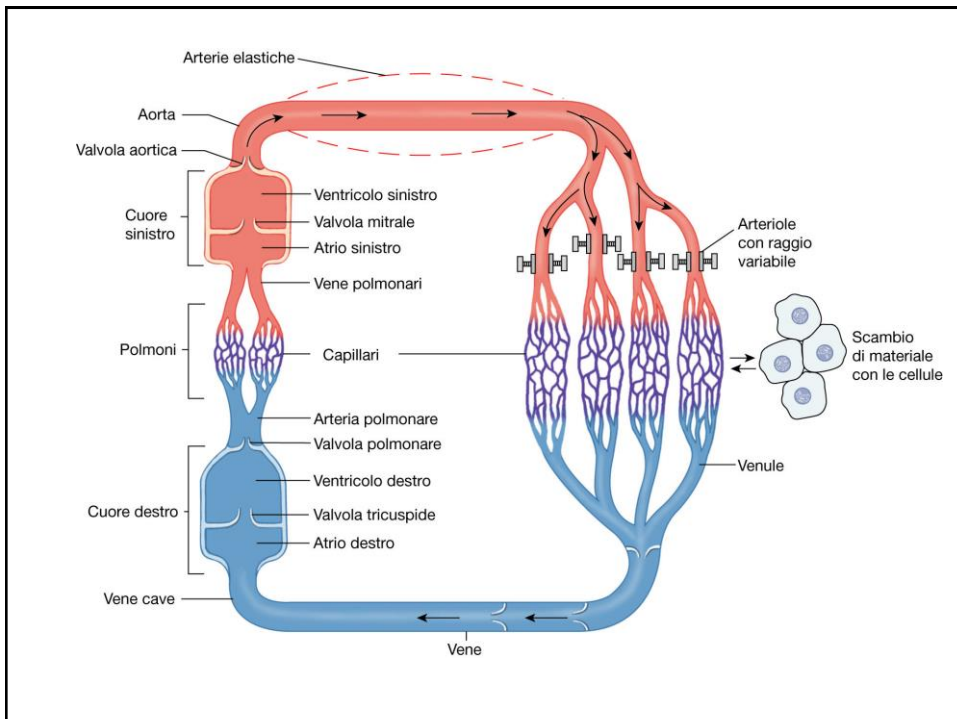
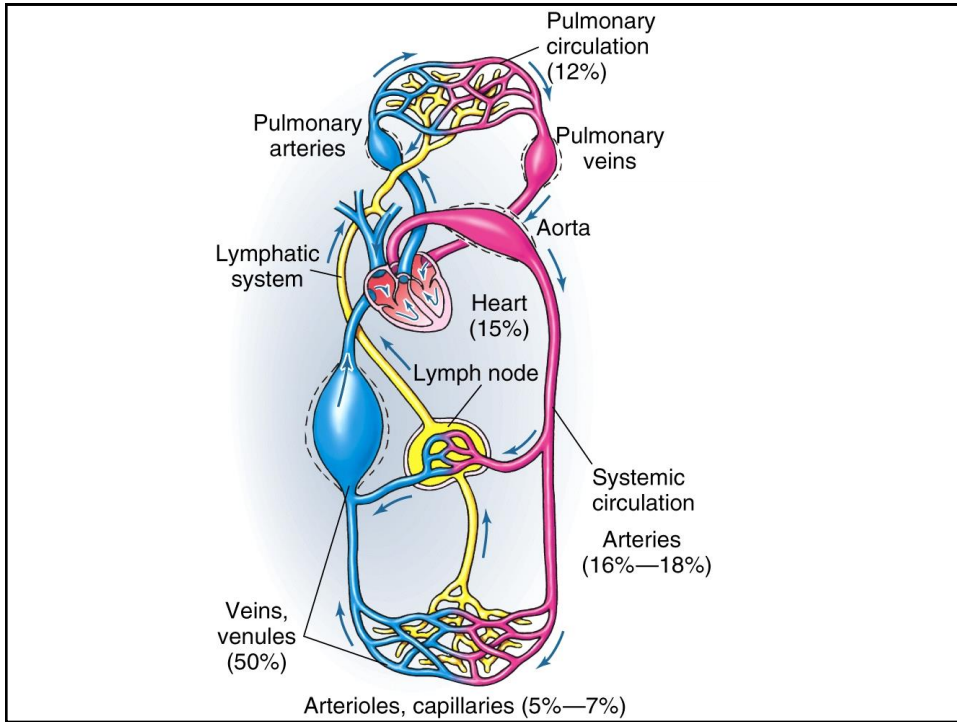
$$70 \text{ ml/battito} \times 70 \text{ battiti/min} = 4900 \text{ ml/min}$$

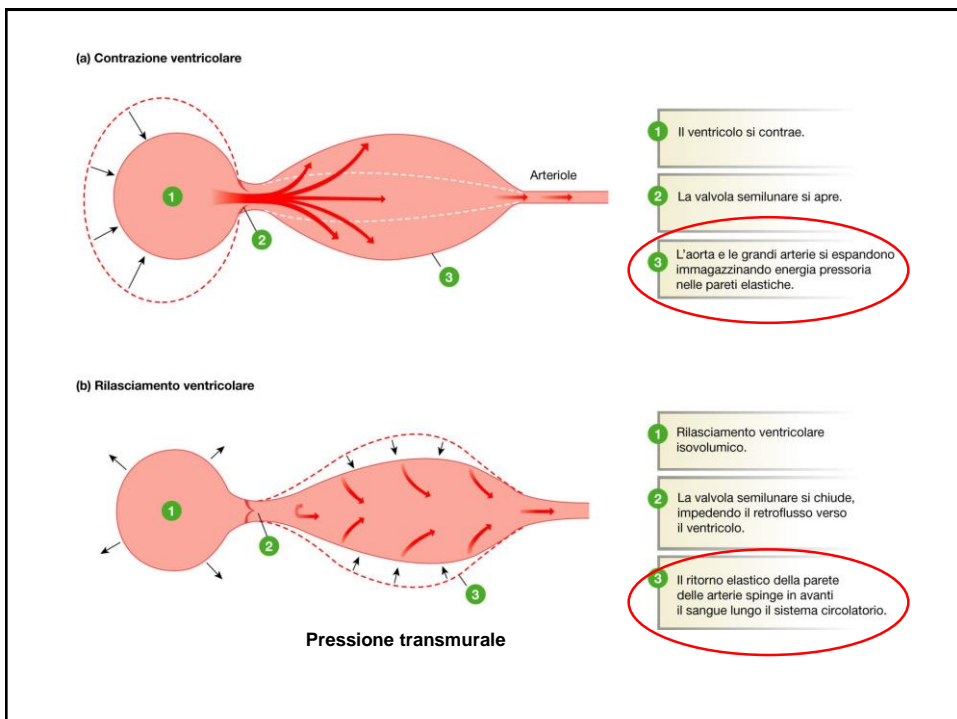
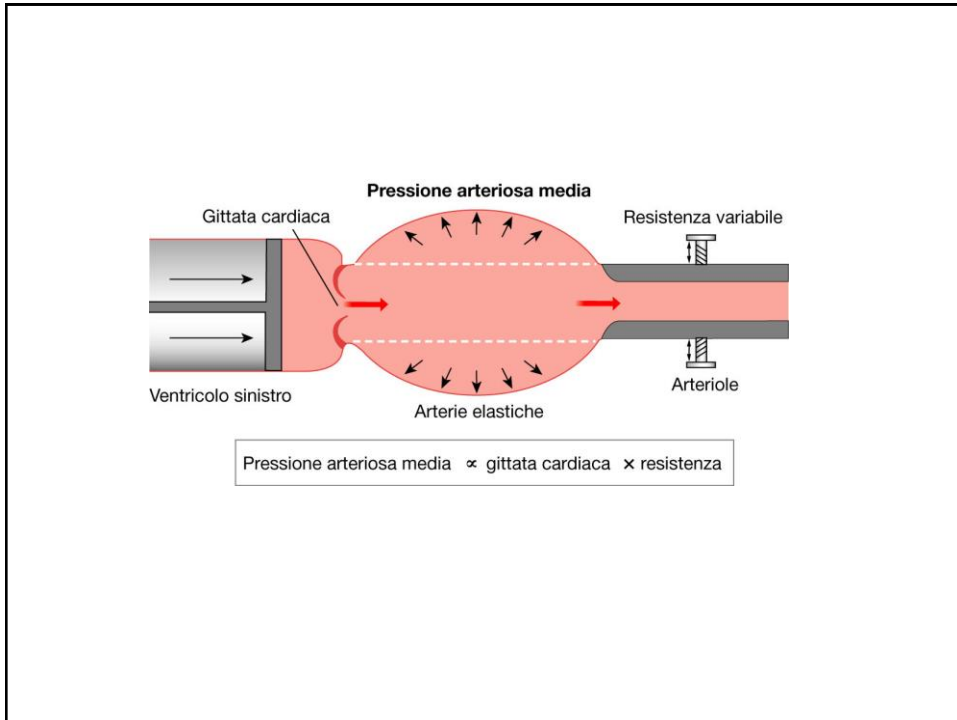
Il volume di sangue corporeo è 5 L

Quantità di sangue pompata dal ventricolo nell'unità di tempo
è uguale per i due ventricoli

È un indice del flusso ematico totale e della performance cardiaca

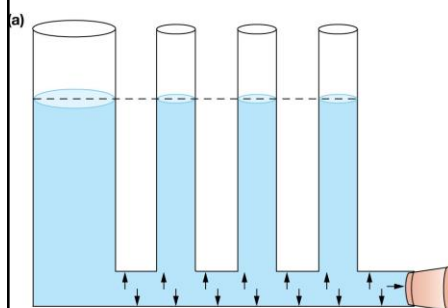
LA PRESSIONE



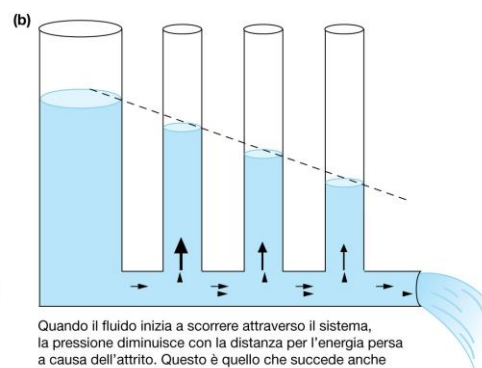


	Diámetro medio	Spesore medio della parete	Endotelio Tessuto elastico Muscolo liscio Tessuto fibroso		Connettivo Diverso in dipendenza dell'età
Arterie	4,0 mm	1,0 mm			
Arteriole	30,0 µm	6,0 µm			
Capillari	8,0 µm	0,5 µm			
Venule	20,0 µm	1,0 µm			
Vene	5,0 mm	0,5 mm			

Pressione idrostatica esercitata da un liquido non in movimento



La pressione idrostatica è la pressione esercitata sulle pareti di un contenitore da un liquido in esso contenuto. La pressione idrostatica è proporzionale all'altezza della colonna di acqua.



Quando il fluido inizia a scorrere attraverso il sistema, la pressione diminuisce con la distanza per l'energia persa a causa dell'attrito. Questo è quello che succede anche nel sistema circolatorio.

La pressione generata dalla contrazione dei ventricoli è definita **pressione di spinta**

(a) Il liquido scorre solo se esiste un gradiente di pressione positivo.

Flusso → P più alta — Flusso —→ P più bassa

$P_1 - P_2 = \Delta P$

(b) Se non esiste un gradiente di pressione, non c'è movimento.

100 mmHg 100 mmHg

$\Delta P = 0$, quindi nessun flusso

(c) Il flusso dipende da ΔP , non dal valore assoluto di P.

100 mmHg 75 mmHg

$\Delta P = 100 - 75 = 25 \text{ mmHg}$

40 mmHg 15 mmHg

$\Delta P = 40 - 15 = 25 \text{ mmHg}$

Il flusso è uguale

LEGENDA
P = Pressione
 ΔP = Gradiente di pressione

$F \propto \Delta P$

Il flusso è direttamente proporzionale al gradiente di pressione

Come per ogni corpo in movimento in un sistema reale e non ideale il movimento del sangue genera attrito

L'attrito si oppone al flusso

Resistenza

$F \propto 1/R$

Il flusso è inversamente proporzionale alla resistenza

La resistenza è influenzata da

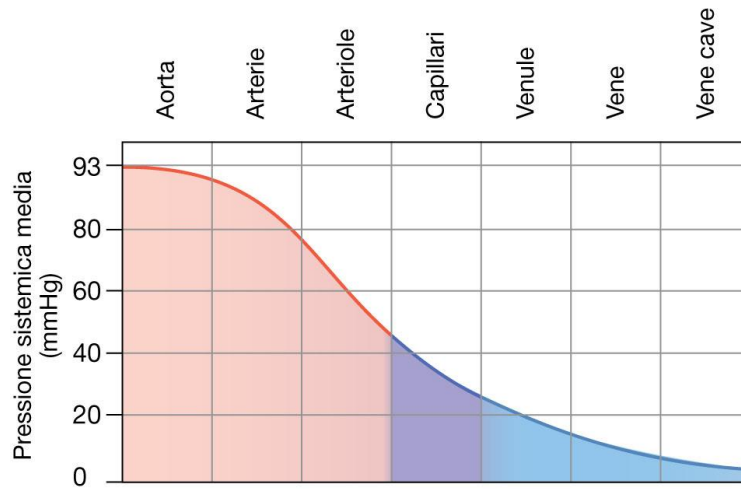
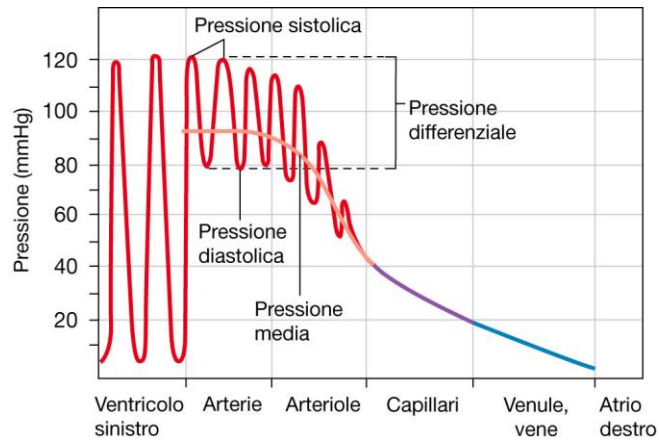
lunghezza del tubo	L	Secondo la relazione
raggio del tubo	r	
viscosità del liquido	η	

$R = 8L\eta/\pi r^4$

Jean Leonard Marie **Poiseuille**

Poiché il sistema circolatorio è chiuso la lunghezza dei vasi sarà più o meno costante e il liquido che vi scorre è sempre sangue, possiamo dire che il parametro che influenza maggiormente la resistenza è il raggio dei vasi

I farmaci per la pressione **bloccano la formazione di una sostanza, l'angiotensina, responsabile della diminuzione del diametro dei vasi sanguigni** (vasocostrizione). In questo modo, favoriscono il rilassamento dei vasi e la diminuzione della pressione sanguigna arteriosa



La pressione del sangue diminuisce mano a mano che il sangue si allontana dal cuore

